

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/002088

International filing date: 04 February 2005 (04.02.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP  
Number: 2004-030790  
Filing date: 06 February 2004 (06.02.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 24 March 2005 (24.03.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

日本特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

04.2.2005

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日 2004年 2月 6日  
Date of Application:

出願番号 特願2004-030790  
Application Number:

[ST. 10/C] : [JP2004-030790]

出願人 協和醸酵工業株式会社  
Applicant(s):

2005年 3月10日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小川

洋

【書類名】 特許願  
【整理番号】 H14-1954K7  
【提出日】 平成16年 2月 6日  
【あて先】 特許庁長官殿  
【国際特許分類】 C07D471/06  
A61K 31/407 ADU

【発明者】  
【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩1188 協和醸酵工業株式会社 医  
薬総合研究所内  
【氏名】 上野 裕司

【発明者】  
【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩1188 協和醸酵工業株式会社 富  
士工場内  
【氏名】 上野 靖彦

【特許出願人】  
【識別番号】 000001029  
【氏名又は名称】 協和醸酵工業株式会社  
【代表者】 松田 譲

【手数料の表示】  
【予納台帳番号】 008187  
【納付金額】 21,000円

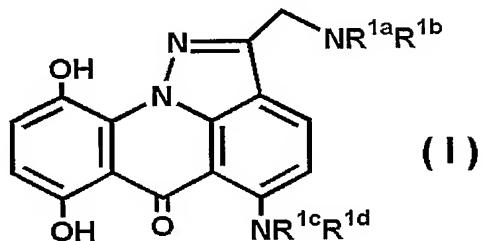
【提出物件の目録】  
【物件名】 特許請求の範囲 1  
【物件名】 明細書 1  
【物件名】 要約書 1

【書類名】特許請求の範囲

【請求項1】

一般式 (I)

【化1】



[式中、R<sup>1a</sup>、R<sup>1b</sup>、R<sup>1c</sup>およびR<sup>1d</sup>は同一または異なって、水素原子、低級アルキル、-(C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-X<式中、pは1~6の整数を表わし、Xはヒドロキシ、低級アルコキシまたは-NR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup> {式中、R<sup>2a</sup>およびR<sup>2b</sup>は同一または異なって、水素原子、低級アルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Y

[式中、mは1~6の整数を表わし、Yはヒドロキシ、低級アルコキシまたは-NR<sup>3a</sup>R<sup>3b</sup> (式中、R<sup>3a</sup>およびR<sup>3b</sup>は同一または異なって、水素原子または低級アルキルを表わす) を表わす] を表わすか、またはR<sup>2a</sup>およびR<sup>2b</sup>が隣接する窒素原子と一緒にになって複素環基を形成する] を表わす>または-CH[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH]<sub>2</sub> (式中、nは1~5の整数を表わす) を表わす] で表わされるピラゾロアクリドン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を含有し、pH値が3.5以下である水溶液。

【請求項2】

pH値が2~3である請求項1記載の水溶液。

【請求項3】

エデト酸またはその塩を含有する請求項1または2記載の水溶液。

【請求項4】

エデト酸またはその塩の含有量が、一般式 (I) で表わされるピラゾロアクリドン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の1重量部に対し、0.01~0.20重量部である請求項3記載の水溶液。

【請求項5】

請求項1~4のいずれかに記載の水溶液を製剤容器に充填した製剤。

【書類名】明細書

【発明の名称】ピラゾロアクリドン誘導体含有水溶液

【技術分野】

【0001】

本発明は、ピラゾロアクリドン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を含有する水溶液に関する。

【背景技術】

【0002】

ピラゾロアクリドン誘導体はDNAインターラークレーション作用を有し、抗腫瘍効果を示すことが知られている [ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.) , 第37巻, 1028-1032頁 (1994年); 特開平5-1064号等]。

これらピラゾロアクリドン誘導体は水溶液中で酸化分解しやすいことが知られており、ピラゾロアクリドン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を含有する水溶液および該水溶液を製剤容器に充填した製剤の安定化方法として、ピラゾロアクリドン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の水溶液に酸を添加し、該水溶液を封入する密封容器(製剤容器)の空間部を不活性ガスで置換する方法が知られている(特許文献1)。この方法では、容器中の不活性ガス濃度を90% (容量/容量) 以上とすることが好ましく、95% (容量/容量) 以上とすることがより好ましく、99% (容量/容量) 以上とすることがさらに好ましいとされている。製剤容器の空間部を不活性ガスで置換する技術自体は一般的な技術であるが、上述のような高い不活性ガス置換率を達成するためには精度の高いガス置換方法または技術が必要である。また使用する製剤容器の密封性も重要であり、例えば一般的なガラスバイアルとゴム栓の組み合わせを使用する場合、ガラスバイアル内に微量の外気(空気等)が流入することは避けられない。つまり、長期保存する際、製剤容器の空間部を高い不活性ガス置換率で維持するためには高度な技術、対策が必要である。以上のことから、簡便な操作による調製が可能でありかつ長期保存が可能であるピラゾロアクリドン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を含有する水溶液および該水溶液を製剤容器に充填した製剤等が望まれている。

【特許文献1】国際公開第00/21962号パンフレット

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

本発明の目的は、ピラゾロアクリドン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を含有し、簡便な操作による調製が可能でありかつ保存安定性が良好な水溶液および製剤を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

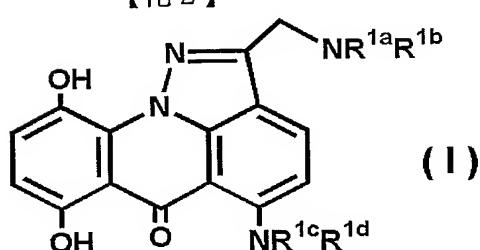
【0004】

本発明は、以下の(1)～(5)に関する。

(1) 一般式(I)

【0005】

【化2】



【0006】

[式中、R¹a、R¹b、R¹c および R¹d は同一または異なって、水素原子、低級アルキル、-(C H₂)ₚ-X<式中、pは1～6の整数を表わし、Xはヒドロキシ、低級アルコキシまたは-NR²aR

<sup>2b</sup> {式中、R<sup>2a</sup>およびR<sup>2b</sup>は同一または異なって、水素原子、低級アルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Y  
[式中、mは1~6の整数を表わし、Yはヒドロキシ、低級アルコキシまたは-NR<sup>3a</sup>R<sup>3b</sup> (式  
中、R<sup>3a</sup>およびR<sup>3b</sup>は同一または異なって、水素原子または低級アルキルを表わす) を表わ  
す] を表わすか、またはR<sup>2a</sup>およびR<sup>2b</sup>が隣接する窒素原子と一緒にになって複素環基を形成  
する} を表わす>または-CH[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH]<sub>2</sub> (式中、nは1~5の整数を表わす) を表わす] で  
表わされるピラゾロアクリドン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を含有し、pH値  
が3.5以下である水溶液。

## 【0007】

(2) pH値が2~3である上記(1)記載の水溶液。  
(3) エデト酸またはその塩を含有する上記(1)または(2)記載の水溶液。  
(4) エデト酸またはその塩の含有量が、一般式(I)で表わされるピラゾロアクリ  
ドン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の1重量部に対し、0.01~0.20重量部であ  
る上記(3)記載の水溶液。

## 【0008】

(5) 上記(1)~(4)のいずれかに記載の水溶液を製剤容器に充填した製剤。

## 【発明の効果】

## 【0009】

本発明により、ピラゾロアクリドン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を含有し  
、簡便な操作による調製が可能でありかつ保存安定性が良好な水溶液および製剤が提供さ  
れる。

## 【発明を実施するための最良の形態】

## 【0010】

本発明の水溶液および該水溶液を製剤容器に充填した本発明の製剤は、例えば悪性腫瘍  
の治療において、注射剤として使用され、使用時には必要に応じて例えば生理食塩水、糖  
液等の一般的に用いられる輸液で適当に希釈した状態で使用することもできる。

一般式(I)の各基の定義において、

低級アルキルおよび低級アルコキシのアルキル部分としては、例えば直鎖もしくは分岐  
状の炭素数1~6のアルキル、具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブ  
チル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等があげられる。

## 【0011】

隣接する窒素原子と一緒にになって形成される複素環基としては、例えばピロリジニル、  
ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、キノリル、ピリミジニル、ピ  
リダジニル、ピリジル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル等があげられ、中でもピロ  
リジニル、ピペリジノ、ピペラジニルまたはモルホリノが好ましい。

以下、一般式(I)で表される化合物を化合物(I)と称する。

## 【0012】

化合物(I)の薬理学的に許容される塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸  
塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸  
塩、酒石酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩等の有機酸塩等があげられる。

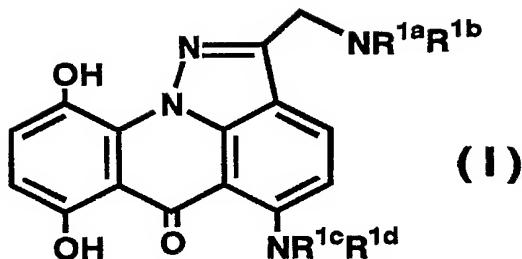
化合物(I)は、例えば特開平5-1064号等に記載の公知化合物であり、例えば特  
開平5-1064号等に記載の製造法により製造することができる。

## 【0013】

化合物(I)としては、例えば以下の第1表に示す化合物をあげることができる。

## 【0014】

【表1】



第1表

化合物番号	NR <sup>1a</sup> R <sup>1b</sup>	NR <sup>1c</sup> R <sup>1d</sup>
1	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
2	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
3	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
4	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
5	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>
6	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH
7	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>
8	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
9	N[(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH] <sub>2</sub>	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
10	NHCH(CH <sub>2</sub> OH) <sub>2</sub>	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
11	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
12	NHCH(CH <sub>2</sub> OH) <sub>2</sub>	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH
13	NHCH(CH <sub>2</sub> OH) <sub>2</sub>	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>
14	NHCH(CH <sub>2</sub> OH) <sub>2</sub>	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N(OR) <sub>2</sub>

## 【0015】

本発明の水溶液は、その材質、形状等は特に限定されないが、例えばアンプル、バイアル、シリンジ等の製剤容器に充填された本発明の製剤とすることができる。該製剤容器の材質としては、例えばガラス、樹脂等があげられる。樹脂としては、例えばポリエチレン、ポリスチレン、ポリカーボネート、ポリプロピレン、ポリ塩化ビニル、6-ナイロン、ポリエチレンテレフタレート、ポリビニルアルコール、ポリアクリロニトリル、ポリ塩化ビニリデン等があげられる。

## 【0016】

該製剤容器の空間部は、例えばアルゴンガス、窒素ガス、ヘリウムガス、炭酸ガス等の不活性ガスで置換されている必要はないが、必要に応じて適度に該不活性ガスで置換されてもよい。該不活性ガスによる置換は、常法により行うことができる。例えば水溶液の製剤容器への充填を不活性ガス雰囲気下で行ってもよいし、製剤容器を減圧とした後に

不活性ガスを注入してもよい。

【0017】

本発明の水溶液のpH値は、3.5以下の値であればいずれの値でもよいが、1～3.5の間の値であることが好ましく、中でも2～3.5の間の値であることが好ましく、特に2～3の間の値であることが好ましい。本発明の水溶液のpH値の調整には、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、リン酸二水素カリウム等のアルカリ、クエン酸、酒石酸、乳酸、酢酸、塩酸、硫酸等の酸等が用いられ、これらは単独で用いてもよいが、目的とするpH値を調整するために組み合わせて用いることもできる。

【0018】

本発明の水溶液中に、化合物（I）またはその薬理学的に許容される塩は、好ましくは0.1～100mg/mL、より好ましくは0.5～50mg/mL、特に好ましくは1～10mg/mLの濃度で含有される。

また本発明の水溶液は、例えばエデト酸、または例えはエデト酸ナトリウム、エデト酸カルシウム二ナトリウム等のエデト酸塩等を含有していてもよい。例えば、本発明の水溶液中に、これらを化合物（I）またはその薬理学的に許容される塩1重量部に対し、好ましくは0.001～0.50重量部、より好ましくは0.005～0.30重量部、さらに好ましくは0.007～0.25重量部、特に好ましくは0.01～0.20重量部の量で存在させることによりさらに該水溶液を安定化することができる。

【0019】

また、本発明の水溶液は、上記の他に医薬品に通常用いられる例えば等張化剤、無痛化剤、抗酸化剤、吸着防止剤等の添加剤を含有していてもよい。

等張化剤としては、例えば塩化ナトリウム、ブドウ糖、果糖、マンニトール、キシリトール、グリセリン、プロピレングリコール、ベンジルアルコール等があげられる。

無痛化剤としては、例えばイノシトール、クロロブタノール、プロピレングリコール、ベンジルアルコール等があげられる。

【0020】

抗酸化剤としては、例えばアスコルビン酸、トコフェロール、塩酸システィン、チオグリコール酸ナトリウム等があげられる。

吸着防止剤としては、例えばポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート、ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート等のポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ソルビタンモノラウレート、ソルビタンモノパルミテート等のソルビタン脂肪酸エステル類、ポリオキシエチレンラウリルエーテル等のポリエチレングリコール脂肪酸エーテル類等があげられる。

【0021】

本発明の水溶液および製剤の調製法の例を以下に示す。

＜調製法＞

化合物（I）、酸および必要に応じて添加剤を、例えば注射用蒸留水に溶解し、必要に応じて酸および／またはアルカリを適量用いて、得られた水溶液のpH値を3.5以下の値に調整することにより本発明の水溶液を得ることができる。また、エデト酸、または例えはエデト酸ナトリウム、エデト酸カルシウム二ナトリウム等のエデト酸塩等を、本発明の水溶液に存在させる場合には、例えばこれらを上記のpH値を3.5以下の値に調整した水溶液に添加し、必要に応じて、さらに得られた水溶液のpH値を3.5以下の値に調整するか、または化合物（I）等と一緒に注射用蒸留水に溶解し、上記の方法と同様にして得られた水溶液のpH値を調整すればよい。

【0022】

さらに、上記で得られる本発明の水溶液を、例えばメンブランフィルター等により無菌処理した後、製剤容器に充填することにより、本発明の製剤を得ることができる。この際、必要に応じて該製剤容器の空間部を不活性ガスで置換してもよい。

次に、試験例により、本発明の効果について説明するが、本発明はこれらによって限定されるものではない。

## 【0023】

## 試験例1：化合物（I）の保存安定性

実施例1～4および比較例1～3でそれぞれ得られた製剤1～4および10～12（製剤容器：ポリプロピレン製チューブ）を、大気中、40°Cで1ヶ月間保存し、試験開始時および保存後における水溶液のpH値および類縁物質（化合物5の分解物を含む化合物5以外で水溶液中に存在する化合物）の生成量をそれぞれ測定した。類縁物質の生成量については高速液体クロマトグラフィー（HPLC）により測定した。以下にその測定条件を示す。

## &lt;HPLC条件&gt;

移動相：A液 0.1mol/Lリン塩緩衝液（pH2.5）／アセトニトリル混液=9/1  
B液 0.1mol/Lリン塩緩衝液（pH2.5）／アセトニトリル混液=1/1

## グラジェント条件：

時間（分）	移動相の混合比率	
	(A液/B液)	
0	90/10	
21	82/18	
40	0/100	
50	0/100	

カラム：YMC-Pack（ODS-AM、AM-312、TSK SP-5PW 150×6.0mm I.D.）

流速：1.3mL/分

カラム温度：40°C

サンプル温度：25°C

検出波長：400nm

結果を第2表に示す。類縁物質の生成量は、保存後の類縁物質の量と試験開始時の類縁物質の量との差を計算し、保存期間中の類縁物質の増加量として示した。

## 【0024】

## 【表2】

第2表

	水溶液のpH値	水溶液のpH値	類縁物質の増加量
	（試験開始時）	（40°C, 1ヶ月）	（%）
製剤1	2.0	2.0	0.3
製剤2	2.5	2.5	0.5
製剤3	3.0	3.0	1.0
製剤4	3.5	3.5	1.6
製剤10	3.9	3.8	2.3
製剤11	4.5	4.2	5.8
製剤12	5.0	4.4	7.3

## 【0025】

第2表から明らかなように、pH値が3.5以下である水溶液を充填した製剤では類縁物質の増加が顕著に抑制された。すなわち、pH値を3.5以下の値とすることにより、化合物5を含有する水溶液における類縁物質の増加を抑制することが可能であった。

## 試験例 2：化合物 (I) の保存安定性におけるエデト酸塩添加の影響

実施例 5～9 でそれぞれ得られた製剤 5～9 (製剤容器：ガラスバイアル) を、大気中、40°Cで1ヶ月間保存し、試験開始時および保存後における水溶液のpH値および類縁物質 (化合物 5 の分解物を含む化合物 5 以外で水溶液中に存在する化合物) の生成量をそれぞれ測定した。類縁物質の生成量については試験例 1 と同様のHPLC条件で測定した。

## 【0026】

結果を第3表に示す。類縁物質の生成量は、保存後の類縁物質の量と試験開始時の類縁物質の量との差を計算し、保存期間中の類縁物質の増加量として示した。

## 【0027】

【表3】

第3表

	水溶液の pH 値	水溶液の pH 値	類縁物質の増加量
	(試験開始時)	(40°C, 1ヶ月)	(%)
製剤 5	2.5	2.5	0.5
製剤 6	2.5	2.5	0.3
製剤 7	2.5	2.5	0.2
製剤 8	2.5	2.5	0.3
製剤 9	2.5	2.5	0.3

## 【0028】

ガラスバイアル中においても本発明の水溶液は安定であり、40°Cで1ヶ月間保存した後も、水溶液のpH値が変動しないことが確認された。また、エデト酸二ナトリウムを添加することにより (製剤 6～9) 、類縁物質の生成がさらに抑制された。

以上のことから、化合物 (I) またはその薬理学的に許容される塩を含有する水溶液を製剤容器に充填した製剤では、該製剤容器の空間部を不活性ガスで置換せずとも、水溶液のpH値を3.5以下の値とすることにより、またはさらにエデト酸二ナトリウム等のエデト酸塩を存在させることにより、良好な保存安定性を維持できることが判明した。

## 【0029】

以下に実施例により本発明を具体的に説明するが、これらは本発明の一態様を具体的に説明的に例示するものであって本発明を限定するものではない。

## 【実施例 1】

## 【0030】

## 水溶液 1 および製剤 1

注射用蒸留水に、化合物 5 の二塩酸塩および乳酸をそれぞれの濃度が5mg/mLおよび0.9mg/mLとなるように溶解した。少量の塩酸および水酸化ナトリウム水溶液を用いて、得られた水溶液のpH値を2.0に調整することにより、水溶液 1 を得た。得られた水溶液 1 をシリコーンチューブに封入し、製剤 1 を得た。この際、特に不活性ガスによる置換は行わなかった。

## 【実施例 2】

## 【0031】

## 水溶液 2 および製剤 2

注射用蒸留水に、化合物 5 の二塩酸塩および乳酸をそれぞれの濃度が5mg/mLおよび0.9mg/mLとなるように溶解した。少量の塩酸および水酸化ナトリウム水溶液を用いて、得られ

た水溶液のpH値を2.5に調整することにより、水溶液2を得た。得られた水溶液2をポリプロピレン製チューブに封入し、製剤2を得た。この際、特に不活性ガスによる置換は行わなかった。

【実施例3】

【0032】

水溶液3および製剤3

注射用蒸留水に、化合物5の二塩酸塩および乳酸をそれぞれの濃度が5mg/mLおよび0.9mg/mLとなるように溶解した。少量の塩酸および水酸化ナトリウム水溶液を用いて、得られた水溶液のpH値を3.0に調整することにより、水溶液3を得た。得られた水溶液3をポリプロピレン製チューブに封入し、製剤3を得た。この際、特に不活性ガスによる置換は行わなかった。

【実施例4】

【0033】

水溶液4および製剤4

注射用蒸留水に、化合物5の二塩酸塩および乳酸をそれぞれの濃度が5mg/mLおよび0.9mg/mLとなるように溶解した。少量の塩酸および水酸化ナトリウム水溶液を用いて、得られた水溶液のpH値を3.5に調整することにより、水溶液4を得た。得られた水溶液4をポリプロピレン製チューブに封入し、製剤4を得た。この際、特に不活性ガスによる置換は行わなかった。

【実施例5】

【0034】

水溶液5および製剤5

化合物5の二塩酸塩(0.55g)を注射用蒸留水(50mL)に溶解した。少量の塩酸で得られた水溶液のpH値を2.5に調整し、さらに注射用蒸留水を加え、溶液の総質量を55gとすることにより化合物5の二塩酸塩の原液を得た。さらに化合物5の二塩酸塩の原液(10mL)を注射用蒸留水(10mL)で希釈し、少量の塩酸で得られた水溶液のpH値を2.5に調整することにより、水溶液5を得た。得られた水溶液5をクリーンベンチ内で無菌ろ過した後、ガラスバイアルに1mLずつ充填し、ゴム栓とアルミキヤップで密封することにより、製剤5(化合物5の二塩酸塩の含有濃度:5mg/mL)を得た。この際、特に不活性ガスによる置換は行わなかった。

【実施例6】

【0035】

水溶液6および製剤6

エデト酸二ナトリウム二水和物(221mg)を注射用蒸留水に溶解し、全量100mLとした(EDTA溶液)。実施例5で得られた化合物5の二塩酸塩の原液(10mL)、EDTA溶液(0.5mL)および注射用蒸留水(9.5mL)を混合し、少量の塩酸で得られた水溶液のpH値を2.5に調整することにより、水溶液6を得た。得られた水溶液6をクリーンベンチ内で無菌ろ過した後、ガラスバイアルに1mLずつ充填し、ゴム栓とアルミキヤップで密封することにより、製剤6(化合物5の二塩酸塩の含有濃度:5mg/mL、エデト酸二ナトリウムの含有濃度0.05mg/mL)を得た。この際、特に不活性ガスによる置換は行わなかった。

【実施例7】

【0036】

水溶液7および製剤7

実施例5で得られた化合物5の二塩酸塩の原液(10mL)、実施例6で得られたEDTA溶液(2.5mL)および注射用蒸留水(7.5mL)を混合し、少量の塩酸で得られた水溶液のpH値を2.5に調整することにより、水溶液7を得た。得られた水溶液7をクリーンベンチ内で無菌ろ過した後、ガラスバイアルに1mLずつ充填し、ゴム栓とアルミキヤップで密封することにより、製剤7(化合物5の二塩酸塩の含有濃度:5mg/mL、エデト酸二ナトリウムの含有濃度0.25mg/mL)を得た。この際、特に不活性ガスによる置換は行わなかった。

【実施例8】

## 【0037】

## 水溶液8および製剤8

実施例6で得られた化合物5の二塩酸塩の原液(10mL)、実施例7で得られたEDTA溶液(5mL)および注射用蒸留水(5mL)を混合し、少量の塩酸で得られた水溶液のpH値を2.5に調整することにより、水溶液8を得た。得られた水溶液8をクリーンベンチ内で無菌ろ過した後、ガラスバイアルに1mLずつ充填し、ゴム栓とアルミキャップで密封することにより、製剤8(化合物5の二塩酸塩の含有濃度:5mg/mL、エデト酸二ナトリウムの含有濃度0.5mg/mL)を得た。この際、特に不活性ガスによる置換は行わなかった。

## 【実施例9】

## 【0038】

## 水溶液9および製剤9

実施例6で得られた化合物5の二塩酸塩の原液(10mL)および実施例7で得られたEDTA溶液(10mL)を混合し、少量の塩酸で得られた水溶液のpH値を2.5に調整することにより、水溶液9を得た。得られた水溶液9をクリーンベンチ内で無菌ろ過した後、ガラスバイアルに1mLずつ充填し、ゴム栓とアルミキャップで密封することにより、製剤9(化合物5の二塩酸塩の含有濃度:5mg/mL、エデト酸二ナトリウムの含有濃度1mg/mL)を得た。この際、特に不活性ガスによる置換は行わなかった。

## 【0039】

## (比較例1)

## 水溶液10および製剤10

注射用蒸留水に、化合物5の二塩酸塩および乳酸をそれぞれの濃度が5mg/mLおよび0.9mg/mLとなるように溶解した。少量の塩酸および水酸化ナトリウム水溶液を用いて、得られた溶液のpH値を3.9に調整することにより、水溶液10を得た。得られた水溶液10をポリプロピレン製チューブに封入し、製剤10を得た。この際、特に不活性ガスによる置換は行わなかった。

## 【0040】

## (比較例2)

## 水溶液11および製剤11

注射用蒸留水に、化合物5の二塩酸塩および乳酸をそれぞれの濃度が5mg/mLおよび0.9mg/mLとなるように溶解した。少量の塩酸および水酸化ナトリウム水溶液を用いて、この溶液のpH値を4.5に調整することにより、水溶液11を得た。得られた水溶液11をポリプロピレン製チューブに封入し、製剤11を得た。この際、特に不活性ガスによる置換は行わなかった。

## 【0041】

## (比較例3)

## 水溶液12および製剤12

注射用蒸留水に、化合物5の二塩酸塩および乳酸をそれぞれの濃度が5mg/mLおよび0.9mg/mLとなるように溶解した。少量の塩酸および水酸化ナトリウム水溶液を用いて、この溶液のpH値を5.0に調整することにより、水溶液12を得た。得られた水溶液12をポリプロピレン製チューブに封入し、製剤12を得た。この際、特に不活性ガスによる置換は行わなかった。

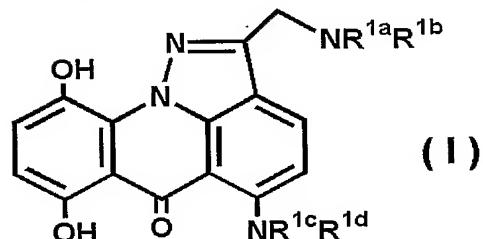
【書類名】要約書

【要約】

【課題】 ピラゾロアクリドン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を含有し、保存安定性が良好な水溶液および製剤を提供すること。

【解決手段】 一般式 (I)

【化3】



[式中、 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ および $R^{1d}$ は同一または異なって、水素原子、低級アルキル、 $-(C_{H_2})_p-X$ （式中、 $p$ は1~6の整数を表わし、Xはヒドロキシ、低級アルコキシまたは $-NR^{2a}R^{2b}$ を表わす）または $-CH[(CH_2)_nOH]_2$ （式中、 $n$ は1~5の整数を表わす）を表わす]で表わされるピラゾロアクリドン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を含有し、pH値が3.5以下である水溶液等を提供する。

【選択図】 なし

特願 2004-030790

出願人履歴情報

識別番号

[000001029]

1. 変更年月日

1990年 8月 6日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都千代田区大手町1丁目6番1号

氏 名

協和醸酵工業株式会社